

氏 名	大山 淳史
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 6224 号
学位授与の日付	2020 年 6 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Serum REIC/Dickkopf-3 Protein Level Predicts Disease-Free Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma (血清 REIC/Dkk-3 蛋白濃度による肝癌患者の病勢制御予測)
論文審査委員	教授 阪口政清      教授 藤原俊義      准教授 團迫浩方

#### 学位論文内容の要旨

分子標的薬や抗癌剤の進歩にもかかわらず、進行肝癌や転移性肝癌の予後は不良であり、早期の状態で鋭敏に反応するマーカーの開発が望まれる。Dickkopf 蛋白ファミリーに属する Dkk-3 のホモログである癌抑制遺伝子 reduced expression in immortalized cells (REIC) の癌治療遺伝子としての機能に着目し、アデノウイルスをベクターとして新規癌治療法(Ad-REIC)の開発を行っている。本研究では、血清中 REIC/Dkk-3 蛋白の予後や再発に関するマーカーとして有用か否かを後ろ向きの観察研究を行った。

まず肝細胞癌株 (Hep3B および Huh7) と末梢血単核細胞を共培養し、REIC 蛋白を加え抗腫瘍作用を比較した。day5 で MTT にて評価を行うと、REIC/Dkk-3 蛋白の添加により有意に細胞死が誘導されていた。(Hep3B:  $82.0 \pm 16.3\%$ , Huh7:  $72.6 \pm 9.1\%$ )

対象は 2008 年から 2017 年に初回肝切除もしくはラジオ波焼灼療法を行った全 194 例とした。保存血清を用いて ELISA 法で血清中の REIC/Dkk-3 蛋白量を測定した。血清中の REIC/Dkk-3 蛋白量について中央値( $1674 \text{ pg/mL}$ )で 2 群に分け予後や再発との相関を検討した。血清 REIC/Dkk-3 蛋白量が中央値より高い群で生存率は高く ( $p=0.08$ )、再発率は有意に低かった。( $p=0.04$ )

Ad-REIC 療法は、肝細胞癌及び転移性肝癌に対する安全で効果的な新規治療法となる可能性があり、平成 29 年 6 月より肝細胞癌および膵癌肝転移を対象とした Ad-REIC の臨床第 I 相試験を開始している。今回の検討により血中 REIC/Dkk-3 蛋白が肝細胞癌の予後・再発のマーカーとなりうることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

現在に至るがん医療の著しい発展に関わらず、がん病態は全体的に厄介で、転移性に進行した場合、その予後が極めて悪い。申請者は肝臓がんに着目しているが、当がん種でも同様に、予後不良を改善するため、早期発見につながる優秀なマーカーの発見が望まれている。

本研究では、岡山大学で見出したがん抑制遺伝子 REIC に着目し、これが、肝臓がんの予後予測に適する新しいマーカーとして機能しうるかどうかの可能性を評価した。REIC は、分泌タンパク質であり血中に存在する。これまでの研究から、抗がん免疫を活性化する機能があることが知られていることから、当タンパク質の術後の変動が予後に大きく影響するものと考えたからである。申請者の今回の研究から、患者血清中の REIC の含量が中央値より高い群で生存率が高く、再発率が有意に低下することが判明し、REIC が肝臓がんの優秀な予後予測マーカーとなりうることが示唆された。さらに申請者らの in vitro の研究から、REIC が末梢単核球を活性化することで、肝臓がん細胞に対して抗がん働くことが確認された。

委員からは、使用した REIC タンパク質の由来や純度について、末梢単核球のどのような細胞に REIC が働いて抗がん働くのか、その手法について、進行がんで REIC が変動する機構について、等の質問があったが、具体例をあげて、またこれまで報告されている成果例や、申請者独自の成果、そして自身の考えをあげてきちんと回答することができた。

本研究は、血中 REIC が、肝臓がんの予後を予測する優秀なマーカーとなる可能性を示した重要な成果であることから、価値ある業績と認めるものとする。

よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。